

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-029932

(43)Date of publication of application : 03.02.1998

(51)Int.Cl.

A61K 9/70

(21)Application number : 08-236462

(71)Applicant : MARUHO KK
DAIKYO YAKUHIN KOGYO KK

(22)Date of filing : 06.09.1996

(72)Inventor : KOMURA AKIO
HORISAWA EIJIRO
TSUJIMURA KINYA
TAKIGUCHI KUNIO
TAKAGI KOICHI
ISHIGURO FUMIKO
MIZUMOTO HISAMI
MATSUDAIRA MASAHIRO
ISHIGURO JUNICHI

(30)Priority

Priority number : 08143492 Priority date : 15.05.1996 Priority country : JP

(54) PLASTER AND PRODUCTION THEREOF

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a plaster excellent in closely adhering property to a skin, good in feeling in use thereof, high in utilization ratio of a medicine in the plaster and excellent in preservation stability by using a specific supporting material and providing a specific film between the supporting material and a medicine layer.

SOLUTION: This plaster is obtained by using an elastic adhesive sheet 1 as a supporting material for the plaster, providing a non-permeable film 2 between the sheet 1 and a medicine layer 3, further laminating a peelable liner 4 on the medicine layer 3. As the flexible adhesive sheet 1, a material having an adhesion property in a part or a whole of one direction is used. Furthermore, a medicine permeable sheet may be arranged at the upper or lower part of the medicine layer. Also, a non-permeable film, a porous liner consisting of a medicine and a porous material, and a peelable liner may be consecutively laminated on the flexible adhesive sheet having an adhesion property. The plaster is advantageous, since the medicine does not escape to the adhering surface during pasting and preserving period thereof.



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-29932

(43) 公開日 平成10年(1998) 2月3日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/70	3 0 2		A 6 1 K 9/70	3 0 2

審査請求 有 請求項の数13 O L (全 18 頁)

(21) 出願番号 特願平8-236462

(22) 出願日 平成8年(1996) 9月6日

(31) 優先権主張番号 特願平8-143492

(32) 優先日 平8(1996) 5月15日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000113908

マルホ株式会社

大阪府大阪市北区中津一丁目5番22号

(71) 出願人 000204767

大協薬品工業株式会社

東京都練馬区桜台2丁目23番地

(72) 発明者 小村 昭夫

滋賀県彦根市大藪町51-145

(72) 発明者 堀沢 栄次郎

愛知県西春日郡清洲町西市場541

(72) 発明者 辻村 欣也

滋賀県彦根市大藪町248-10

(74) 代理人 弁理士 三枝 英二 (外4名)

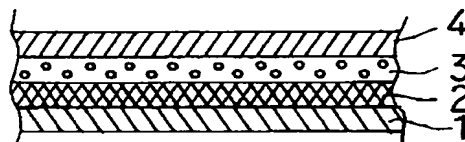
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 貼付剤及びその製造法

(57) 【要約】

【課題】 皮膚への密着性に優れて使用感がよく、貼着時の薬剤の裏抜けや貼着時及び保存時の薬剤の粘着面への逸出などを改良し、また薬剤層中の薬物の保存安定性に優れた貼付剤及びその製造方法の提供。

【解決手段】 一方面の一部又は全てに粘着性を有する伸縮性支持体の該面上に不透過性フィルム層、薬剤層及び剥離ライナーを順次積層してなる構造を有する貼付剤。薬剤層の上部又は下部に更に薬剤透過性シートを配置してなる上記貼付剤。更にシール部を有する貼付剤。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 一方面の一部又は全てに粘着性を有する伸縮性粘着シートの該面上に、不透過性フィルム、薬剤層及び剥離ライナーが順次積層されてなる構造を有する貼付剤。

【請求項2】 薬剤層の上部または下部に、さらに薬剤透過性シートを配置してなる請求項1記載の貼付剤。

【請求項3】 一方面の一部又は全てに粘着性を有する伸縮性粘着シートの該面上に、不透過性フィルム、薬剤と多孔性材質とから構成される多孔質層及び剥離ライナーが順次積層されてなる構造を有する貼付剤。

【請求項4】 さらにシール部が設けられてなる請求項1乃至3のいずれかに記載の貼付剤。

【請求項5】 薬剤を保持した支持体と、該支持体の外周に沿って粘着周縁が張り出された粘着シートと、前記支持体の上面と前記粘着シートの粘着周縁の粘着面とを被覆した剥離ライナーとを備えた貼付剤であって、前記薬剤を保持した支持体が、薬剤が裏抜けしない薬剤不透過性フィルムと、薬剤が裏抜けする薬剤透過性シートとで薬剤層を挟んでなることを特徴とする貼付剤。

【請求項6】 更に、薬剤層の外周に沿って張り出して薬剤不透過性フィルムと薬剤透過性シートとの挟持周縁が形成され、この薬剤層の外周の薬剤不透過性フィルムと薬剤透過性シートとの挟持周縁が接着されてなることを特徴とする請求項5記載の貼付剤。

【請求項7】 更に、薬剤層の外周に位置する薬剤不透過性フィルムと薬剤透過性シートとの挟持周縁が、粘着シートと剥離ライナーと共に熱融着されてなることを特徴とする請求項6記載の貼付剤。

【請求項8】 更に、剥離ライナーと粘着シートとの貼着面の一部に剥離用のテープが挟み込まれてなることを特徴とする請求項1乃至7のいずれかに記載の貼付剤。

【請求項9】 粘着シートが伸縮性を有するものであることを特徴とする請求項5乃至8のいずれかに記載の貼付剤。

【請求項10】 薬剤の形態が、クリーム状、軟膏状、ゲル状、ローション状、又は乳液状のいずれかである請求項1乃至9のいずれかに記載の貼付剤。

【請求項11】 薬剤層の外周に沿って張り出して不透過性フィルムと薬剤透過性シートとの挟持周縁が形成された不透過性フィルムと薬剤層と薬剤透過性シートとの積層物を該薬剤透過性シート側を剥離ライナー上にライナーの周縁を露出させて接合させた貼り合わせ物を得る工程と、この剥離ライナーの表面に粘着シートの粘着面を張り合わせる工程とを備えたことを特徴とする請求項2乃至10のいずれかに記載の貼付剤の製造法。

【請求項12】 更に、少なくとも薬剤層の外周の不透過性フィルムと薬剤透過性シートとの挟持周縁を接着させる工程を備えたことを特徴とする請求項11記載の貼

付剤の製造法。

【請求項13】 長手方向に搬送される帯状の不透過性フィルム上に薬剤層を予め定められた間隔毎にスクリーン塗布し、この塗布面を搬送方向に沿って帯状の薬剤透過性シートと帯状の剥離ライナーとを順に張り合わせる工程、

帯状の剥離ライナーを残して薬剤層を保持した不透過性フィルムと薬剤透過性シートとを薬剤層の外周に沿った一定の周縁幅を残して打ち抜き、この打ち抜き形状以外の余分な不透過性フィルムと薬剤透過性シートとを剥離ライナー上から除去する工程、

この打ち抜き形状の薬剤層を保持した不透過性フィルムと薬剤透過性シートとが表面に残された状態の帯状の剥離ライナーの表面に搬送方向に沿って帯状の粘着シートを張り合せると共に、剥離ライナーと粘着シートとの貼着面の一部に剥離用のテープを挟み込む工程、

この張り合せ物の薬剤層の外周に沿った一定の周縁幅部を粘着シートと剥離ライナーとを含めて熱融着する工程、及びこの熱融着した張り合せ物を互いの薬剤層を内部に含むように小分け裁断する工程を有することを特徴とする請求項11又は12記載の貼付剤の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は貼付剤に関する。詳細には、皮膚への密着性に優れて使用感が良好であり、さらに薬剤中の薬物の利用率が高く、保存安定性に優れた貼付剤に関する。また、本発明は、貼着時に最外表面に薬剤の裏抜けがなく、貼着時及び保存時に薬剤の粘着面への逸出もない貼付剤に関する。

【0002】さらに、本発明は上記貼付剤の製造方法に関する。

【0003】

【従来の技術】軟膏剤、クリーム剤等は、通常種々の皮膚疾患または皮下深部の疾患等の局所疾病もしくは一部ニトログリセリン軟膏のように心疾患（全身性）に対して適用される。特に患部に経時的に投与し続けることによって、長期に亘る効力を期待する場合、臨床現場では皮膚表面で長期間貯留させると共に衣服の汚れを回避することを目的に、用時にガーゼ、布等に軟膏剤等を塗布・延展して患部に適用する方法が用いられている。

【0004】しかしながら、この方法ではガーゼ等への塗布に時間を要し、また一定量を正確にかつ均質に塗布することは極めて困難である。また、衛生上の問題もあり、さらには、これらの用時調製品は患部への固定が難しく、絆創膏や包帯等によって固定しても、ずれ、嵩張り、よれ及び突っ張り等による不快感を招くことは免れないといった問題もあった。

【0005】このため、従来から軟膏貼付剤の製品化が検討されている。

【0006】しかし、軟膏貼付剤は、膏体に保形性があ

るパップ剤等とは異なり、剥離ライナーへの薬剤の付着・残存、皮膚よりも薬剤を保持した支持体（本発明での粘着シートに相当）への薬物透過性が高く薬物の利用率が悪い、製品保存中の品質の確保が難しい等といった問題があり、製造方法及び流通の面等からその製品化は容易でなかった。

【0007】今まで開発された軟膏貼付剤としては、軟膏剤の患部への塗布及び経時的な投与が容易となるような粘着シートと剥離ライナーとが一体となった軟膏剤系貼付剤、特に使用の際に剥離ライナーに軟膏剤が殆ど残存することのない軟膏剤系貼付剤が例示される（特願平5-323408号）。

【0008】この軟膏剤系貼付剤は、剥離した時のライナーへの軟膏剤の残りが少なくなり、軟膏剤の無駄が少なく、軟膏剤の利用率が向上する特徴を有するものであったが、軟膏剤が保形性がないことにより、貼着時の軟膏剤の裏抜けや貼着時及び保存時の軟膏剤の粘着面への逸出の問題があり、更なる工夫を要していた。

【0009】また特開平8-193231号に記載されている軟膏貼付剤も従来の問題点、特に剥離ライナーへの薬剤の付着という問題を解決し、また薬物の放出性をコントロールするという面で定量性、均質性に優れた貼付剤ではある。

【0010】しかし、貼付時の不快感の軽減、薬剤層中の薬物の長期安定性の確保、薬物の利用率の向上等の点からは、未だ改良の余地があった。

【0011】また、軟膏剤やクリーム剤のみならず、液状成分の多い薬剤に適用できる貼付剤を開発するためには、種々の問題があった。

【0012】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、皮膚への密着性に優れて使用感が極めて良好でかつ薬物の利用率の高い貼付剤を提供することを目的とする。また、本発明は長期にわたる保存によっても薬剤層中の有効成分の品質確保、製剤の安定性確保に優れ、さらには、軟膏状、クリーム状、ローション状、ゲル状、乳液状等、薬剤の形態に制限されることなく液状成分の多い薬剤にも適用が可能な貼付剤を提供することを目的とする。

【0013】更に、本発明は、貼着時の薬剤の裏抜けや貼着時及び保存時の薬剤の粘着面への逸出などを改良した貼付剤及びその製造法を提供することを目的とする。

【0014】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記従来技術の問題点を鑑み鋭意研究を重ねた結果、貼付剤の支持体として伸縮性の粘着シートを用いること、またかかる伸縮性粘着シートの使用に加えて、さらに該シートと薬剤層との間に不透過性フィルムを設けることにより、皮膚に適用した際の貼付剤の皮膚への密着性が一段と増して使用感が良くなること、薬剤の裏抜けを防止すると共に、閉鎖系ドレッシング療法効果（ODT効果）によ

り薬剤層中の主要成分の患部への浸透が一層向上して薬物の利用率が高まること、さらにかかる構造に加えて更にシール部を設けることによって、これまで外気との接触により影響を受けてきた薬剤層の安定性がより一層改善され長期間品質を確保することができ、更に薬剤の形態に制限されることなく液状成分の多い薬剤にも適用することが可能であることを見いだした。本発明は、かかる知見に基づいて完成されたものである。

【0015】すなわち、本発明は、次の（1）～（10）に示す貼付剤を提供するものである。

【0016】（1）一方面の一部または全てに粘着性を有する伸縮性粘着シートの該面上に不透過性フィルム、薬剤層及び剥離ライナーが順次積層されてなる構造を有する貼付剤。

【0017】（2）上記構造を有する貼付剤において、薬剤層の上部または下部に更に薬剤透過性シートを配置してなる貼付剤。

【0018】（3）一方面の一部または全てに粘着性を有する伸縮性粘着シートの該面上に不透過性フィルム、薬剤と多孔性材質とから構成される多孔質層及び剥離ライナーを順次積層してなる構造を有する貼付剤。

【0019】（4）上記種々の貼付剤において、さらにシール部が設けられてなる貼付剤。

【0020】（5）薬剤を保持した支持体と、該支持体の外周に沿って粘着周縁が張り出された粘着シートと、前記支持体の上面と前記粘着シートの粘着周縁の粘着面とを被覆した剥離ライナーとを備えた貼付剤であって、前記薬剤を保持した支持体が、薬剤が裏抜けしない薬剤不透過性フィルムと、薬剤が裏抜けする薬剤透過性シートとで薬剤層を挟んでなる貼付剤。

【0021】（6）さらに薬剤層の外周に沿って張り出して薬剤不透過性フィルムと薬剤透過性シートとの挟持周縁が形成され、この薬剤層の外周の薬剤不透過性フィルムと薬剤透過性シートとの挟持周縁が接着されてなることを特徴とする上記（5）記載の貼付剤。

【0022】（7）さらに薬剤層の外周に位置する薬剤不透過性フィルムと薬剤透過性シートとの挟持周縁が、粘着シートと剥離ライナーと共に熱融着されてなる上記（6）記載の貼付剤。

【0023】（8）更に剥離ライナーと粘着シートとの貼着面の一部に剥離用のテープが挟み込まれてなる前記（1）乃至（7）のいずれかに記載の貼付剤。

【0024】（9）粘着シートが伸縮性を有するものであることを特徴とする前記（5）乃至（8）のいずれかに記載の貼付剤。

【0025】（10）薬剤の形態が、クリーム状、軟膏状、ゲル状、ローション状又は乳液状のいずれかである前記（1）乃至（9）のいずれかに記載の貼付剤。

【0026】また更に、本発明は、次の（11）～（13）に示す、上述の貼付剤の製造方法を提供するもので

ある。

【0027】(11) 薬剤層の外周に沿って張り出して不透過性フィルムと薬剤透過性シートとの挟持周縁が形成された不透過性フィルムと薬剤層と薬剤透過性シートとの積層物を薬剤透過性シート側を剥離ライナー上にライナーの周縁を露出させて接合させた貼り合わせ物を得る工程と、この剥離ライナーの表面に粘着シートの粘着面を張り合せる工程とを備えた貼付剤の製造方法。

【0028】これにより、前記(1)乃至(10)のいずれかに記載の本発明の貼付剤、とりわけ不透過性フィルムと薬剤透過性シートとで薬剤層を挟んだ積層物を内部に保持することを特徴とする粘着シートと剥離ライナーとを備えた貼付剤が得られる。

【0029】(12) 粘着層への薬剤の逸出を良好に防止する貼付剤を得るため、薬剤層の外周の不透過性フィルムと薬剤透過性シートとの挟持周縁を接着させる工程を更に備えた上記(11)記載の貼付剤の製造方法。

【0030】(13) 長手方向に搬送される帯状の不透過性フィルム上に薬剤層を予め定められた間隔毎にスクリーン塗布し、この塗布面を搬送方向に沿って帯状の薬剤透過性シートと帯状の剥離ライナーとを順に張り合せる工程、帯状の剥離ライナーを残して薬剤層を保持した不透過性フィルムと透過性シートとを薬剤層の外周に沿った一定の周縁幅を残して打ち抜き、この打ち抜き形状以外の余分な不透過性フィルムと薬剤透過性シートとを剥離ライナー上から除去する工程、この打ち抜き形状の薬剤層を保持した不透過性フィルムと薬剤透過性シートとが表面に残された状態の帯状の剥離ライナーの表面に搬送方向に沿って帯状の粘着シートを張り合せると共に、剥離ライナーと粘着シートとの貼着面の一部に剥離用のテープを挟み込む工程、この張り合せ物の薬剤層の外周に沿った一定の周縁幅部を粘着シートと剥離ライナーとを含めて熱融着する工程、及びこの熱融着した張り合せ物を互いの薬剤層を内部に含むように小分け裁断する工程とを有する前記(11)又は(12)記載の貼付剤の製造方法。

【0031】(a) まず、上記(1)に示す本発明の貼付剤について説明する。

【0032】当該貼付剤は、図1に示すように、伸縮性粘着シート(符号1)の上に不透過性フィルム(符号2)、薬剤層(符号3)及び剥離ライナー(符号4)を順次積層してなる構造を有する貼付剤である。以下、かかる貼付剤の各構成について説明する。

【0033】伸縮性粘着シート

本発明で用いられる伸縮性粘着シートは、貼付剤に付した薬剤を皮膚に密着・固定することを主目的とするものである。従って、当該伸縮性粘着シートは、この目的を達成するために一方面に貼付剤を皮膚に固定するための粘着性を有し、かつ伸縮性を有することが必要である。使用感の良さの面から、更に皮膚への感触が柔らかいも

のが好ましい。

【0034】かかる伸縮性粘着シートとしては、伸縮性を有する貼付剤に広く用いられている公知の支持体(以下、シートという。)の一方面に、公知の粘着剤が塗工もしくは貼り合わせてなるものが例示される。

【0035】シートの伸縮性(二方向)、感触の良さといった性質は、シートの剛軟度、伸び率(50%モジュラス等)または空隙率等により特定することができる。すなわち、剛軟度及び伸び率(50%モジュラス等)の値は小さい程、空隙率は大きい程、伸び易く、皮膚への感触が柔らかくなる。

【0036】本発明で用いられる粘着シートは、通常、伸び率(50%モジュラス等)が0.1~1000、000gの範囲、好ましくは1~50、000gの範囲、より好ましくは10~5、000gの範囲にあるものである。また、空隙率としては、0.01~0.99、好ましくは0.1~0.9、より好ましくは0.2~0.9であるようなシートが挙げられる。

【0037】また伸び率の代用として、引張り強度で示すこともできる。この場合、好ましい強度は0.01~100kg/25mm、より好ましくは0.1~50kg/25mmである。また、これらの評価ができない素材については、破断強度で代用することができる。破断強度で示す場合、通常強度10kg/cm²以下、好ましくは5kg/cm²以下であるような支持体が用いられる。

【0038】シートの素材としては上記の伸縮性に関する性質を有するものであれば特に制限はされないが、具体的には、紙、ゴム、綿、セルロース、スフ、化学繊維(ポリエステル、ポリオレフィン、ポリプロピレン、レーヨン)、プラスチック等の織布または不織布、軟質塩化ビニル、ポリエチレン、ポリウレタン等の発泡体シート等が例示される。好ましくは、前記の化学繊維であり、特に好ましくは、通気性の高いもの、具体的にはメッシュ状もしくは網状の包材である。

【0039】本発明で用いられる伸縮性粘着シートは、さらに、その一方面の一部もしくは全てに粘着性を有することを特徴とするものである。かかる粘着性は、伸縮性粘着シートの直に皮膚に接触する部分の少なくとも一部に有れば良いが、好ましくは当該粘着シートの皮膚に直に接触する全ての面部分、即ち伸縮性粘着シート上に重層された薬剤層から張り出された粘着面全てにわたる部分、より好ましくは粘着シート一方面の全面である。

【0040】粘着性は、伸縮性シートの一方面の一部もしくは全てに、粘着剤を常法により均一に塗工もしくは貼り合わせるにより付与することができる。粘着剤としては特に制限はないが、好ましくは(i)貼付剤を肌に密着させて、通常の動作及び活動によっては剥がれる心配がなく、(ii)薬剤が貼付剤の周囲からはみ出ないよ

うに十分な接着力を有するようなもの、具体的には伸縮性シートの塗工等された場合、その粘着性が、JIS-Z-0237（粘着テープ・粘着シート試験方法）に準拠する粘着力試験において、通常100～2000（g/25mm）、好ましくは200～1500（g/25mm）、より好ましくは400～1000（g/25mm）で規定される範囲にあるものであることが望ましい。尚、JIS-Z-0237（粘着テープ・粘着シート試験方法）は、ポリエステルフィルム#25テープで補強された25×160mmの試料を標準状態でベークライト板に貼り付け、2kgゴムローラー3往復にて圧着し、24時間放置後180°ピール試験を行うことにより実施される。

【0041】より具体的には、天然ゴム、合成ポリイソプレンゴム、ポリスチレン・ポリブタジエンゴム、スチレン-イソプレン-スチレンブロックポリマー系粘着剤等の合成ゴム、アクリル酸、アクリル酸エステルを始めとする各種モノマーの組み合わせによるアクリル系粘着剤、シリコンと粘着付与剤樹脂等からなるシリコン樹脂系粘着剤、好ましくは上記のアクリル系、合成ゴム系粘着剤が例示される。

【0042】伸縮性粘着シートとして、特に好ましくは前述の性質を有した織布、不織布または発泡体シートに、アクリル系または合成ゴム系粘着剤を均一に塗工もしくは貼り合わせたものである。

【0043】また、シートの厚みは、20g/cm²荷重時で、通常0.1～10000μm程度、好ましくは1～5000μm程度、より好ましく2～2000μm程度である。

【0044】なお、伸び率（50%モジュラス）、剛軟度及び空隙率の測定方法は以下の通りである。

【0045】（1）伸び率（50%モジュラス）の測定：幅5cm、長さ20cmの試験片を、JIS-L1068織物の引張り試験方法に準じ、つかみ間隔10cm、引張り速度30±2cm/minで引張り、試験片が50%伸びたときの荷重を求める。

【0046】（2）剛軟度の測定：幅2cm、長さ15cmの試験片を45°の斜面をもつカンチレバ型試験装置の水平台上にのせ、試験片の短辺をスケールの基線に合わせたのち、斜面の方向に試験片をゆるやかに滑らせ、試験片の一端（中央部）が斜面に接したときの試験片が押し出された長さを求める。

【0047】（3）空隙率の測定：試料の紋様が鮮明に写るように適当な色の台紙上に置いて、拡大コピーする。次いで、これにトレーシング用のグラフ用紙を重ね、空隙部分の面積を測定する。

【0048】不透過性フィルム
次に本発明で用いられる不透過性フィルム（図1中、符号2で示す。）について説明する。

【0049】本発明の貼付剤は、前述の伸縮性粘着シ

トの粘着面と後述する薬剤層との間に不透過性フィルム層を設けてなることを特徴とするものである。

【0050】本発明で用いられる不透過性フィルムは、少なくとも酸素、水及び油に対して一定のバリア性を有するフィルムからなるものであればよく、その素材は特に制限されない。

【0051】本発明で用いられる不透過性フィルムのバリア性は、酸素ガス透過度（ml/m²/24hr）、透湿度（g/m²/24hr）または耐油度（hr）等で評価することができる。

【0052】不透過性フィルムとしては、その酸素ガス透過度（LSSY試験法による）が0.01～10、000ml/m²/24hr、好ましくは0.1～1、000ml/m²/24hrの範囲にあり、透湿度（JIS-Z-0208による）が、通常100g/m²/24hr以下、好ましくは1～30g/m²/24hrの範囲に有り、耐油度（JIS-Z-1515による）が15hr以上という範囲にあればよく、かかる性質を満たすフィルムの中から適宜選択することができる。なお、本発明で用いる不透過性フィルムは、かかる性質を有するがゆえに、該フィルムから薬剤層の薬剤が裏抜けすることも無い。

【0053】不透過性フィルムの素材は、上記性質を有するものであれば特に制限されないが、通常ポリエチレン、ポリプロピレン等のポリオレフィン、ポリエステル、ナイロン、ポリビニルアルコール、ポリスチレン、アルミフィルム、ポリ塩化ビニリデン等もしくはこれらの多層フィルム（積層物）、さらにそれらにシリコン加工したものが、好ましくはポリエチレンとポリエステルとからなる多層フィルム、ポリオレフィンフィルムが挙げられる。

【0054】不透過性フィルムの厚さは、通常0.1～1000μm、好ましくは0.1～100μm、より好ましくは0.5～50μmである。

【0055】なお、不透過性フィルムの大きさ（面積）は前述の伸縮性粘着シートの面積よりも小さく、かつ後述の薬剤層の面積より大きいことが好ましい。具体的には、伸縮性粘着シートの粘着面の中央部分に不透過性フィルムを重ねた場合に、フィルムの外周に沿って張り出すように設けられた粘着周縁の幅が5～20mmであることが好ましい。5mmより小さいと患部の伸縮に伴う接着力の低下に対向できなくなり、20mmより大きければ接着力の低下はないが、伸縮性粘着シートの面積が広くなってコスト高になるからである。また、不透過性フィルムの中央部分に薬剤層を重ねた場合に、薬剤層の外周に沿って張り出した不透過性フィルム部分の幅が2～20mm、少なくとも3～10mmの範囲であることが望ましい。

【0056】薬剤層
次に薬剤層（図1中、符号3で示す。）について説明す

る。

【0057】本発明の貼付剤の薬剤層は、薬剤の態様及び用いられる基剤の種類等によって特に制限されることはないが、好ましくは、粘度試験（日本薬局方収載の粘度試験法、20℃）による値が、通常1～10,000,000 (10^{-3} Pa·S)程度、好ましくは1～1,000,000 (10^{-3} Pa·S)程度、より好ましくは1～100,000 (10^{-3} Pa·S)のものである。

【0058】具体的な薬剤の態様としては、軟膏状、クリーム状、ゲル状、ローション状（液状、懸濁状等を含む）及び乳液状などが、また用いられる基剤としては、水性基剤、油性基剤、乳剤性基剤などが例示される。好ましくは軟膏剤またはクリーム剤、特にガーゼ等の支持体に塗布し患部に適用する用法のある軟膏剤またはクリーム剤である。

【0059】即ち、本発明の貼付剤には、液状成分の多い薬剤、剤型のものを適用することも可能である。ここで液状成分とは、常温で液体状態にあり、固形物（固体）を溶解させ得る成分であり、水、多価アルコール、高級アルコール、脂肪酸エステル、鉱物油、界面活性剤、不飽和脂肪酸等が挙げられる。

【0060】また、該薬剤層に含まれる薬物、有効成分についても特に限定されるものではなく、局所又は全身への経皮吸収を目的とするものが広く採用される。好ましくは、持続的な効果を期待して経時的に通常、鎮痛・鎮痒・収れん・消炎剤、化膿性疾患用剤、熱傷治療剤、寄生性皮膚疾患用剤（例えば、水虫治療剤等）、抗腫瘍性抗生物質、外傷治療剤もしくは創傷治療剤、床ずれなどの局所治療剤、および血管拡張剤、狭心症治療剤、ホルモン製剤、解熱鎮痛消炎剤、高血圧剤、循環器用薬剤などの全身性治療剤などが例示される。具体的には、副腎皮質ホルモン、サルファ剤、抗癌剤、消炎鎮痛剤、抗生物質、生理活性物質、ビタミン、好ましくはサリチル酸、ヘパリン類似物質、副腎エキスが挙げられる。

【0061】薬剤層中の薬物の含有量は、特に限定されることはなく、薬物の種類、適用症、症状などにより種々変更することができる。例えば、薬物としてサリチル酸を用いる場合は、薬剤層1cm³あたり、通常0.01～500mg、好ましくは0.1～50mgが例示される。

【0062】薬剤層の厚さは特に制限されないが、通常0.001～5mm、好ましくは0.01～3mmである。

【0063】本発明の貼付剤は、前述の伸縮性粘着シート上に配置された不透過性フィルムに上記薬剤を展延、塗布・塗膏、スプレー等することにより調製できる。例えば薬剤やクリーム剤等の展延・塗布は、室温または室温以下の温度で、通常のドクターナイフ法、Tダイ法、ロールコート法などにより行うことができる。また、不透過性フィルムの辺縁内側2～20mm周囲、とりわけ

3～10mm周囲は薬剤を塗布しない状態にしておくことが好ましい。

【0064】剥離ライナー

次に剥離ライナー（図1中、符号4で示す。）について説明する。

【0065】剥離ライナーは前述の薬剤層の上面と粘着シートの粘着周縁の粘着面とを覆うように配置される。当該剥離ライナーは、特に医薬品としての汚染防止および薬剤層が外部の空気と接触して薬剤が乾燥することによる品質変化および不安定化を防止し、粘着シートの粘着面を保護するためのものであり、貼付剤使用時には剥離して用いられる。

【0066】剥離ライナーとしては、良好に薬剤層を保護し、薬剤によって自身の性質が変成しないことが必要とされる。一般には貼付剤、パップ剤等の剥離シート（ライナー）として広く用いられる、例えばフィルム状、シート状、一定形状の成形品などを使用することができるが、薬剤の形態や種類との関係で、剥離した際に薬剤の剥離ライナーへの残存が少ないものを選択するのが好ましい。

【0067】具体的に剥離ライナーの材質は、紙（例えば、グラシン紙等）や該紙にシリコンなどの分離剤をラミネートもしくはコートしたもの、ポリエチレンやポリプロピレンなどのポリオレフィン、ポリエチレンテレフタレートなどのポリエステル、ナイロン、セロファン、ポリスチレン、ポリ塩化ビニリデン、ポリ塩化ビニル、アルミフィルムなど又はこれらの多層フィルム（積層物）等が挙げられる。

【0068】また、薬剤（薬剤層）の剥離ライナーへの付着を抑制するために、少なくとも薬剤層との接触表面をシリコン樹脂等でコーティング処理された剥離ライナーを使用することもできる。

【0069】剥離シートの厚みは0.1～5000μm程度であり、例えば剥離ライナーがフィルムの場合には、10～2000μm程度である。

【0070】剥離シートは、伸縮性粘着シートと略同等の大きさであり、不透過性フィルム層及び薬剤層を挟んで、伸縮性粘着シートの薬剤層の外周周縁に張り出された粘着面及び薬剤層を覆うようにして伸縮性粘着シートに重層、固定される。

【0071】固定の態様は、貼付剤使用時に薬剤層を配置してなる伸縮性粘着シートから該剥離ライナーが剥離できるような態様であれば特に制限されることはない。具体的には、伸縮性粘着シートの粘着面を介した貼り合わせ、各種シール法による融着もしくはかしめる方法などを単独もしくは組み合わせて使用することができる。好ましくは、伸縮性粘着シートの粘着面を介した貼り合わせに加えて、シール法による固定化である。シール法とは、固定方法もしくは接着方法を広く意味するものであるが、ここでは剥離ライナーの一部を不透過性フィル

ムと融着させる方法、あるいは不透過性フィルムを介して剥離ライナーと伸縮性粘着シートとを融着させる方法が用いられる。シール部（融着部）は、剥離ライナーと不透過性フィルムとが重なりあう面積部分の内側辺縁であって薬剤層の外周に、薬剤層存在領域を連続的に囲むように不連続的に囲むように設けてもよい（図6または図7参照）。好ましくは連続的に囲む方法である。この場合、シール部と薬剤層との間に一定の間隔をおくほうが好ましい。

【0072】かかるシール部の形成により、剥離ライナー及び不透過性フィルム層を伸縮性粘着シートに簡便に固定させることができる。またかかるシール部の形成により、薬剤層を剥離ライナー及び不透過性フィルムから形成される閉鎖／封鎖空間に閉じこめ／封じ込めて、外部環境と隔絶することができる。これにより、薬剤層の薬剤成分の安定化を図ることができる。

【0073】剥離ライナーの固定化の態様として、より好ましくは、剥離ライナーが伸縮性粘着シートの不透過性フィルム非付着部の接着面を介して重層、接着され、さらに上記の連続的シール部の形成により、不透過性フィルムと、あるいは不透過性フィルムを介して伸縮性粘着シートと一部融着してなるものである。

【0074】ここでいうシール部は、保存中の薬剤層の安定化を目的とするものであり、製剤を適用する際は、手でシール部を外して（分離層を貼付剤から外して）患部に適用する。従って、これらのシール強度は、好ましくは剥離試験（引張り試験法もしくはT剥離接着力試験法）において1～2000g/20mm程度、より好ましくは10～1000g/20mm程度のものであり、手で容易に剥離できる強度であるものである。従って、製剤においては、粘着シートと不透過性フィルムとの接着強度よりも弱いものであることが求められる。

【0075】また、剥離シートには切り欠きを設けたり、剥離ライナーと伸縮性粘着シートとの貼着面の一部にそれらが剥離してなる部分を設けることにより、使用時の薬剤層を保持した伸縮性粘着シートからのライナーの剥離を容易に行えるようにすることもできる。かかる剥離してなる部分は、例えば剥離ライナーと粘着シートとの貼着面の間に一部剥離用のテープ状物を挿入／配置することにより形成することができる。本発明の貼付剤はかかる構造を備えたものをも広く包含するものである。

【0076】（b）本発明の貼付剤は、さらに薬剤層と剥離ライナーとの間または薬剤層と不透過性フィルムとの間に薬剤透過性シートを設けることもできる。

【0077】すなわち、本発明は、図2に示す伸縮性粘着シート（符号1）、不透過性フィルム層（符号2）、薬剤層（符号3）、薬剤透過性シート（符号5）及び剥離ライナー（符号4）を順次積層した構造を有する貼付剤、また図3で示すように、伸縮性粘着シート（符号

1）、不透過性フィルム（符号2）薬剤透過性シート（符号5）、薬剤層（符号3）及び剥離シート（符号4）を順次積層した構造を有する貼付剤である。

【0078】薬剤透過性シートは、該シートを薬剤層と剥離ライナーとの間に設ける場合は、薬剤が剥離ライナーに付着・残存するのを抑制し、且つ薬剤が薬剤透過性シートを通して外部に拡散できるように働き、また該シートを薬剤層と不透過性フィルムとの間に設ける場合には、薬剤を安定に貯蔵し、また貯蔵した薬剤を徐々に放出させるために有用である。

【0079】薬剤透過性シートは上記目的に添うものであれば特に限定されないが、具体的には、例えば多孔性資材または複数の開口部を有する不織布、織布、編布、フィルムなどが用いられ、その材質としては、ポリエチレンおよびポリプロピレンなどのポリオレフィン、ポリエチレンテレフタレートなどのポリエステル、ナイロン、ポリ塩化ビニリデン、綿、麻などの天然の繊維、パルプ、ポリ塩化ビニル、レーヨンなどが挙げられ、これらを2種以上混合したものであっても良い。なお、開孔部は、熱風により開孔またはパンチなどにより形成することもできる。

【0080】薬剤透過性シートとしては、具体的にはメッシュシート、不織布シート、紙シート、ゴムシート、ガーゼなどが例示される。当該シートの孔の形成は、規則的であっても不規則であっても良い。

【0081】薬剤透過性シートの厚みは、薬剤の種類及び厚みなどの条件により変化するが、20g/cm²の荷重時で、通常10～5000μm程度、好ましくは50～2000μm程度である。

【0082】多孔質である薬剤透過性シートの孔の大きさを円形に換算したときの直径は、薬剤の種類及び厚みなどの条件により変化するが、通常0.1～5000μm程度、好ましくは5～2000μm程度である。また、シートの開孔率は、通常1～95%程度、好ましくは5～60%程度である。

【0083】薬剤透過性シートは、薬剤層の大きさから不透過性フィルムの大きさであることが好ましく、より好ましくは不透過性フィルムと略同等の大きさである。

【0084】薬剤透過性シートが薬剤層の上部に配置してなる場合、即ち伸縮性粘着シート、不透過性フィルム、薬剤層及び薬剤透過性シートの順で積層され、薬剤層が薬剤透過性シートと不透過性フィルムとで挟まれてなる形態の場合は、薬剤層の外周に沿って張り出して不透過性フィルムと薬剤透過性シートとの挟持周縁が形成されることが好ましく、さらにはこの挟持周縁が接着されてなるものが好ましい。この場合の挟持周縁の幅は、好ましくは3～10mm、より好ましくは5mm前後である。3mmより小さいと不透過性フィルムと薬剤透過性シートとの接着面積が小さくなり、薬剤が接着面から逸出してしまう可能性が大きい。10mmを超えると、必然的に伸

伸縮性粘着シートの面積を広くする必要があり、コストアップとなり好ましくない。

【0085】かかる接着は、内部の薬剤層の薬剤が接着部分から逸出しないように挟持周縁の全周にわたって行われることが好ましい。また接着の方法は、内部の薬剤が逸出しない方法であれば特に限定されず、溶剤・接着剤によるもの、加熱によるもの、高周波によるものが広く用いられる。

【0086】(c) また本発明は、図4に示すように、伸縮性粘着シート(符号1)、不透過性フィルム(符号2)、薬剤と多孔性材質とから構成される多孔質層(符号6)及び剥離ライナー(符号4)を順次積層した構造を有する貼付剤である。

【0087】伸縮性粘着シート、不透過性フィルムおよび剥離ライナーについては、前述のものと同様である。

【0088】薬剤と多孔性材質とから構成される多孔質層とは、薬剤を貯蔵し、貯蔵した薬剤を外部に放出するための、また薬剤が剥離ライナーに付着するのを防止・軽減するための形態であり、多孔性材質の表面または内部に薬剤が保持されてなるもの、積層された多孔性材質の間に薬剤を保持させてなるもの、或いは多孔性材質と薬剤とを単純に混合して形成されてなるものを広く含む。

【0089】多孔性材質としては、前述の薬剤透過性シートとして用いられるものが挙げられる。すなわち、当該多孔質層とは、前述する薬剤層の上部または下部に薬剤透過性シートを配置してなる貼付剤において、薬剤層が薬剤透過性シートの孔の間に浸潤・浸透・含浸・埋没した状態のものを広く包含するものである。

【0090】多孔質層は、前述の態様を有するものであればその調製方法により特に制限されものではなく、薬剤を多孔性材質に浸潤、含浸、湿潤、塗布、展延等することにより形成することができる。

【0091】多孔質層における薬剤と多孔性材質との比率は、これらの合計を100重量%として薬剤:多孔質物質=1~90:99~10重量%程度、好ましくは20~60:80~40重量%程度である。

【0092】また、多孔質層と剥離ライナーとの間もしくは多孔質層と不透過性フィルムとの間には、さらに前述の薬剤透過性シートを設けることもできる。

【0093】また、以上述べた本発明の貼付剤はさらにシール部を有することもできる。

【0094】(d) すなわち本発明は、前述した各種貼付剤の構造に加えてシール部を設けてなる貼付剤である。

【0095】かかるシール部は、伸縮性粘着シートに不透過性フィルム、薬剤層及び剥離ライナー(さらには、薬剤透過性シートまたは多孔質層)を固定し、これにより形成される不透過性フィルムと剥離ライナー間の閉鎖もしくは密封空間に薬剤層を閉じこめるように設けられ

る。シール部の形成は、この目的を満たす方法であれば特に制限されず、例えば接着剤を用いる方法、強圧等によってかしめる方法、熱またはインパルスによる各種のシール方法等で行われる。好ましい簡便なシール方法としては、ヒートシール方法、インパルスシール方法、高周波シール方法及び超音波シール方法等が挙げられる。従って、シール部を形成させる場合は、伸縮性粘着シート、不透過性フィルム、薬剤層、剥離ライナー、薬剤透過性シート等の互いにシール部を形成する少なくとも対向表面材質は、上記方法によって融着等する材質のものが選ばれる。

【0096】シール部は、図5(本発明貼付剤の一態様の断面図)乃至図6(剥離ライナー側から見た図)に示すように、伸縮性粘着シート、剥離ライナー及び不透過性フィルム(さらには薬剤透過性シートまたは多孔質層)とが重なりあう面積部分の内側周辺縁に薬剤層領域を連続的に囲むように設けてもよいし、また図5及び図7(剥離ライナー側から見た図)に示すように該周辺縁に一定の間隔をおいて薬剤層領域を不連続的に囲むように設けることもできる。この場合、シール部は薬剤層の外周に一定の間隔を開けて、伸縮性粘着シート、剥離ライナー及び不透過性フィルム等とが重なりあう面積部分の内側周辺縁を連続的もしくは不連続的に囲むように設けることもできる(図8参照)。

【0097】好ましくは、薬剤層の密閉度の高さから、図6に示すようにシール部を連続的に形成してなる貼付剤である。

【0098】かかるシール部の形成により、不透過性フィルム(更に薬剤透過性シート、又は多孔質層)に剥離シートの一部が固定化され、あるいは伸縮性粘着シートに不透過性フィルム(更に薬剤透過性シート、又は多孔質層)を介して剥離ライナーの一部が固定化され、その結果、不透過性フィルムと剥離ライナーとの間に形成された閉鎖もしくは密封空間に薬剤層が閉じこめられた状態となる。このため、閉鎖もしくは密封空間中の薬剤層は長期にわたる保存期間においても、外部の酸素による酸化等から保護され、また薬剤層からの水分等の蒸発揮散や、液状成分が多く流動性の大きい薬剤の粘着シートの粘着面等への逸出・流出を防止することができ、薬物の品質を保持し、安定性を確保することができる。

【0099】すなわち、本発明によれば、保存が長期に渡っても、薬剤層に含まれる薬物の安定性に優れ、品質の確保された貼付剤を提供することができる。また、かかる構造により、液状成分が多くまた流動性の高い薬剤を貼付剤の態様に調製することが可能となる。

【0100】以上述べる本発明の貼付剤は、その大きさを特に限定するものではなく、疾患、貼付部位、薬剤の種類等に応じて適宜選択される。通常、薬剤層の面積が0.5~1000cm²、好ましくは1~400cm²であり、また貼付剤の面積として1~2000cm²、好

ましくは2～800cm²であるような剤形が望ましい。これらの形状は、四辺形に限定するものではなく、患部あるいは貼付剤の形状に合わせて適宜変えることができる。

*なくとも表1に示す特性を有するものが例示される。

【0102】

【表1】

【0101】尚、本発明の貼付剤としては、好適には少*

貼付剤の特性	例 1	例 2
伸縮性粘着シート		
引張り強度(kg/25mm)	0.01～100	0.1～50
厚み(μm) (20g/cm ² 荷重時)	0.1～10,000	1～5,000
不透透性フィルム		
0.2透過性 (ml/m ² /24h)	0.01～10,000	0.1～1,000
厚み(μm)	0.1～1,000	0.1～100
薬剤層		
粘度(10 ⁻³ Pa・S)	1～10,000,000	1～1,000,000
厚み(mm)	0.001～5	0.01～3
剥離ライナー		
厚み(μm)	0.1～5,000	10～2,000

【0103】また本発明のより具体的な貼付剤としては、例えば表2に掲げられる各特性を有するもの(貼付剤1、2及び3)が挙げられる。

【0104】

【表2】

貼付剤 具体例	貼付剤 1	貼付剤 2	貼付剤 3
伸縮性粘着シート			
引張り強度 (kg/25mm)	MD 2.0 TD 7.5	MD 2.5 TD 2.5	MD 5 TD 1
素材	ポリビニル	ポリエステル/レーヨン	ポリエステル/レーヨン
粘着剤	合成ゴム系	アクリル系	アクリル系
粘着性(g/25mm)	400	900	767
厚み(μm) (20g/cm ² 荷重時)	250	100	75
不透過性フィルム			
O ₂ 透過性 (ml/m ² /24h)	50	75	100
素材	ポリビニル	PET/PE	PET/PE
厚み(μm)	30	27	17
薬剤層			
粘度(10 ⁻³ Pa·S)	450	5000	2500
形態	クリーム	軟膏	クリーム
厚み(mm)	2	0.15	0.3
薬剤透過性シート			
素材	PE不織布	PE不織布	PE/PP不織布
厚み(mm)	2.0	0.5	0.72
剥離ライナー			
素材	PET/PE	PET/PE	ポリエステル/PE
厚み(μm)	250	100	58
シール部			
方法	ヒートシール	インパルスシール	ヒートシール
形態	ビニルインク(不連続)	連続	連続

PE : ポリエチレン

PET : ポリエチレンテレフタレート

PP : ポリプロピレン

MD : 流れ方向

TD : 幅方向

【0105】(e) また本発明は、薬剤を保持した支持体と、この支持体の外周に沿って粘着周縁が張り出された粘着シートと、この支持体の上面と前記粘着シートの粘着周縁の粘着面とを被覆した剥離ライナーとを備えた貼付剤であって、該薬剤を保持した支持体が薬剤が裏抜けしない薬剤不透過性フィルムと薬剤が裏抜けする薬剤透過性シートとで薬剤層を挟んでなることを特徴とする貼付剤である。なお、ここで支持体は、薬剤不透過性フィルム側が粘着シート上に載置されてなる。

【0106】当該貼付剤は、薬剤層が薬剤不透過性フィルムと薬剤透過性シートとで挟まれているため、貼着時の薬剤の裏抜けが起こり難く、貼着時及び保存時の薬剤の粘着面への逸出が起こり難い点で有利である。

【0107】本発明に使用する薬剤としては、局所又は全身への経皮吸収を目的とするものであれば特に限定されることはないが、具体的には前述のものが例示される。薬剤の態様としては、軟膏状、クリーム状、ゲル状、ローション状(液状、懸濁状等を含む)及び乳液状などが広く用いられるが、好ましくは軟膏剤またはクリーム剤、特にガーゼ等の支持体に塗布し患部に適用する

用法のある軟膏剤またはクリーム剤である。これらの薬剤には、例えば、消炎鎮痛、循環器用薬剤、ホルモン剤、高血圧剤等がある。また、火傷、水虫、にきび、床ずれ等用の薬剤は、経皮的に用いることを目的としているため、本発明を適用するのに特に有効である。

【0108】また、薬剤透過性シート、薬剤不透過性フィルム、粘着シート、剥離ライナーの各部の素材は、本発明の目的に沿うものであれば、何ら限定されるものではないが、好ましくは、それぞれ既に前述したものが例示される。

【0109】例えば、薬剤透過性シートは、軟膏剤等の薬剤を良好に透過させるものであればよく、例えば織布、不織布等で軟膏剤との浸透相性の良好なものを選択する。また、形態はメッシュ状、ガーゼ状のものが良好である。薬剤の塗工量に合わせ、薬剤透過性シートの大きさ、厚さ、密度等を適宜選択する。

【0110】また薬剤不透過性フィルムとしても前述の貼付剤で用いられる不透過性フィルムが広く用いられるが、好ましくは軟膏剤等の薬剤を透過させないものであり、良好に薬剤を保護し、薬剤によって自身の性質が変

性しないものである。具体的な材質としては前述のものが例示されるが、好ましくはPET、PP、PE、アルミフィルム等、若しくはそれらから選ばれたものの積層物、更にそれらにシリコン加工したもの等である。

【0111】薬剤層の外周の薬剤不透過性フィルムと薬剤透過性シートとの挟持周縁の幅は、前述の貼付剤と同様に3～10mmがよく、更に好ましくは5mm前後がよい。

【0112】粘着シートは、薬剤が保持された支持体を、肌によりフィットさせるために支持体全周に互って設けたものである。従って好ましくは、①薬剤を肌に密着させて剥れることがない。②薬剤が周囲からはみ出ない十分な接着力を有するものであればよい。このため、不織布、プラスチックフィルム等の素材で形成され、好ましくは通気性の高いものが使用される。このため、細かい通気孔や中央部に大きな通気孔を有した構造をも取り得る。具体的には、既に述べた粘着シートの特性を有するものが好ましく、より好ましくはさらに伸縮性を有するものである。粘着シートの粘着剤として、具体的な例としてはポリアクリル酸エステル系、天然・合成ゴム系、スチレン-イソプレン-スチレンブロックポリマー系、シリコン樹脂系のものがあり、肌へのカブレ等の副作用が少ないものが選ばれる。

【0113】尚、支持体の外周に沿って張り出すように設けられた粘着周縁の幅は5～20mmがよい。即ち、5mmより小さいと患部の伸縮に伴う接着力の低下に対向できなくなるためであり、20mmより大きければ接着力の低下はないが、粘着シートの面積を広く取る必要があり、コストアップとなるためである。

【0114】また、剥離ライナーとしては、薬剤不透過性フィルムと同様に、良好に薬剤を保護し、薬剤によって自身の性質が変性しないことは当然であり、剥離した際に、薬剤の残存が少ないものが選択される。例えば、グラシン紙、PET、PP、PE、アルミフィルム等、若しくはそれらから選ばれたものの積層物、更にそれらにシリコン加工したもの等が用いられる。

【0115】(f) また、粘着層への薬剤の逸出を良好に防止するため、本発明では、好ましくは、薬剤層の外周に沿って張り出して薬剤不透過性フィルムと薬剤透過性シートとの挟持周縁が形成され、この薬剤層の外周の薬剤不透過性フィルムと薬剤透過性シートとの挟持周縁が接着されてなるものを提案する。

【0116】薬剤不透過性フィルムと薬剤透過性シートとの挟持周縁の接着は、内部の軟膏剤等の薬剤層が融着部分から逸出しないように、全周に互って行われる。接着は、内部の薬剤層が融着部分から逸出しないならば、溶剤・接着剤によるもの、加熱によるもの、高周波によるものなどによって行うことができる。

【0117】しかし、接着の簡便さや確実さから、本発明では、好ましくは、薬剤層の外周に位置する薬剤不透

過性フィルムと薬剤透過性シートとの挟持周縁が、粘着シートと剥離ライナーと共に熱融着されてなるものを提案する。尚、熱融着を行う場合には、薬剤不透過性フィルムと薬剤透過性シートとは、当然のことながら、少なくとも対向する表面材質は、熱によって互いに融着する材質のものが選ばれる。

【0118】この薬剤不透過性フィルムと薬剤透過性シートとの挟持周縁の接着・熱融着により、粘着層へ薬剤の逸出が防止されると共に、薬剤層が薬剤不透過性フィルムと剥離ライナーとで密閉されるため、保存期間の長期化が図れる利点もある。

【0119】(g) また、本発明では、剥離ライナーと粘着シートとの貼着面の一部に剥離用のテープが挟み込まれてなるものを提案する。これにより、貼着時に簡便に剥離ライナーを剥すことができる。

【0120】次に、本発明の貼付剤の製造方法について説明する。

【0121】本発明に係る貼付剤の製造法では、薬剤層の外周に沿って張り出して不透過性フィルムと薬剤透過性シートとの挟持周縁が形成された不透過性フィルムと薬剤層と薬剤透過性シートとの積層物を薬剤透過性シート側を剥離ライナー上にライナーの周縁を露出させて接合させた貼り合わせ物を得る工程と、この剥離ライナーの表面に粘着シートの粘着面を張り合せる工程とを備えた方法である。

【0122】これにより、前述する本発明の各種貼付剤、特に不透過性フィルムと薬剤透過性シートとで薬剤層を挟んだ積層物を内部に保持した粘着シートと剥離ライナーとを備えた貼付剤が得られる。

【0123】また、粘着シートの粘着面への薬剤の逸出を良好に防止する貼付剤を得るため、少なくとも薬剤層の外周の不透過性フィルムと薬剤透過性シートとの挟持周縁を接着させる工程を更に備えた方法を提案する。

【0124】最も好ましい方法としては、長手方向に搬送される帯状の不透過性フィルム上に薬剤層を予め定められた間隔毎にスクリーン塗布し、この塗布面を搬送方向に沿って帯状の薬剤透過性シートと帯状の剥離ライナーとを順に張り合せる工程と、帯状の剥離ライナーを残して薬剤層を保持した薬剤不透過性フィルムと薬剤透過性シートとを薬剤層の外周に沿った一定の周縁幅を残して打ち抜き、この打ち抜き形状以外の余分な不透過性フィルムと薬剤透過性シートとを剥離ライナー上から除去する工程と、この打ち抜き形状の薬剤層を保持した不透過性フィルムと薬剤透過性シートとが表面に残された状態の帯状の剥離ライナーの表面に搬送方向に沿って帯状の粘着シートを張り合せると共に、剥離ライナーと粘着シートとの貼着面の一部に剥離用のテープを挟み込む工程と、この張り合せ物の薬剤層の外周に沿った一定の周縁幅部を粘着シートと剥離ライナーとを含めて熱融着する工程と、この熱融着した張り合せ物を互いの薬剤層を内

部に含むように小分け裁断する工程とを有する方法が行われる。

【0125】

【本発明の効果】本発明は以上説明したとおり、貼着時の薬剤の裏抜けや貼着時及び保存時の薬剤の粘着面への逸出などを更に改良した貼付剤及びその製造法を得ることができるという効果がある。

【0126】本発明の貼付剤（特に、前記（a）乃至（e）記載の貼付剤）によれば、伸縮性粘着シートと薬剤層の間に不透過性フィルム層を設け、さらに薬剤層を剥離ライナーで被覆し、シール部を設けることによって、長期保存においても薬剤層と外部との接触が遮断される。これにより、薬剤層中の薬物の酸化等の分解が防げ、また外部からの汚染防止、及び薬剤層からの水分等の揮発性または昇華性成分の蒸発もしくは昇華、伸縮性支持体への薬物の移動もしくは薬剤層中の成分の移動及びそれに伴う物理・化学的变化を防ぐことができる。従って、本発明の貼付剤は、支持体を湿潤させて支持体内を移動もしくは漏出、滲出しやすい液体状薬剤をも適用することができる。

【0127】また、本発明の貼付剤は、伸縮性粘着シートを使用するため皮膚への密着性に優れており、身体の変部位（肘、膝、手足首、肩など）や体の曲面部に貼付しても、貼付時のずれ、よれ、突っ張り、嵩張りなどによる不快感が少なく、貼り心地が良い。

【0128】さらに、伸縮性粘着シートと薬剤との間に不透過性フィルムを配置することにより、貼付剤として患部に適用した際、薬剤層中の有効成分の皮膚への拡散・放出を増大させる閉鎖系ドレッシング療法効果（ODT効果）をもたらすことが可能である。従って、本発明の貼付剤によれば、冒頭で詳述した定量性、均質性に優れるという貼付剤の一般的特徴に加え、薬剤層の成分の安定化、及び皮膚への固定化に優れ、さらに上記ODT効果のため、必要最小限の薬剤量で一定の治療効果を期待することができる。

【0129】

【実施例・比較例】以下、本発明の実施例を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0130】実施例1

伸縮性粘着シートとして、ポリエステル／レーヨン系アクリル粘着シート（粘着力（JIS-Z-0237）700g/25mm、引張り強度MD5.1kg/25mm、TD1.2kg/25mm、剥離力12g/25mm、厚さ75μm（20g/cm²荷重時）、面積12×18cm²）を用いた。

【0131】不透過性フィルムとして、ポリエチレンテレフタレート／ポリエチレン（9μm/8μm）からなるフィルム（20℃、65%RH条件下の酸素透過性（L60217）104ml/m²/24hr、面積9×15cm²）を用い、伸縮性粘着シートの粘着面側の

中央部に張り合わせた。

【0132】不透過性フィルムの表面に抗炎症作用等を有する軟膏（粘度2,500 10⁻³Pa·S）3.5gを一定の厚み（0.3mm）で均一に塗布した（塗布面積8×14cm²）。さらに、軟膏塗布面に、薬剤透過性シートとしてポリエチレン／ポリプロピレン（50/50）からなる厚さ0.72mm、引っ張り強度1000g/50mmの不織布（面積9×15cm²）を貼り合わせた。このとき、軟膏塗布面積は、不透過性フィルムからはみ出さないように小さくし、薬剤透過性シートとしての不織布は不透過性フィルムと同一の大きさにした。さらに、不織布の外側表面を、伸縮性粘着シートと同一の大きさの剥離ライナー（ポリエステル38μm/ポリエチレン20μm）で貼り合わせて、最後に剥離ライナーの上から、不透過性フィルム層面積の四辺の内側辺縁を軟膏塗布面を連続的に囲むようにヒートシールして、面積12×18cm²の貼付剤を作製した。

【0133】実施例2

不透過性フィルムとして、ポリエチレンテレフタレート／ポリエチレン（12μm/15μm）からなるフィルム（20℃、65%RH条件下の酸素透過性（L60217）が、74ml/m²/24hr）を用いる以外は、実施例1と同様にして貼付剤を作製した。

【0134】実施例3

不透過性フィルムの四辺の内側辺縁をピンポイントにより軟膏塗布面を不連続的に囲むようにヒートシールする以外は、実施例1と同様にして貼付剤を調製した。

【0135】実施例4

多孔質層を有する貼付剤

多孔性材質としてポリエチレンを鞘とし、ポリプロピレンを芯とする複合繊維100%からなる不織布に、抗炎症作用を有するローション剤（懸濁状）3.5gを湿潤させて多孔質層とした（面積8×14cm）。不透過性フィルムに該多孔質層を張り合わせ、それ以外は実施例1と同様にして貼付剤を調製した。

【0136】比較例1

—非伸縮性の貼付剤—

粘着シートとして、アクリル系粘着剤を塗工した厚さ50μmの粘着フィルム（破断強度10kg/cm²、酸素ガス透過性5300ml/m²/24hr、20℃、面積12×18cm²）を用い、この粘着シート表面に直接軟膏を塗布する以外は、実施例1と同様にして、非伸縮性の貼付剤を調製した。

【0137】比較例2

—不透過性フィルムのない貼付剤—

伸縮性粘着シートと薬剤層との間に、不透過性フィルムを設けず、薬剤透過性シートとしてレーヨン系の不織布（目付け60g/m²）を用いた以外は、実施例1と同様にして、不透過性フィルムのない貼付剤を作製した。

【0138】実施例5

図9は本発明の貼付剤の一実施例の構成を示す説明図であり、a図は分解状態を示す斜視図、b図は一部拡大された断面図である。図に示す通り、本実施例で示した貼付剤は、剥離ライナー(11)上のほぼ中央に、薬剤層(12)を不透過性フィルム(13)と薬剤透過性シート(14)とで挟んだ支持体(15)の薬剤透過性シート(14)側を下にして載置され、剥離ライナー(11)と支持体(15)とを粘着面(16)を備えた粘着シート(17)が覆っている。

【0139】薬剤層(12)の外周には、不透過性フィルム(13)と薬剤透過性シート(14)との挟持周縁(18)が設けられている。この挟持周縁(18)の全周に互って、粘着シート(17)と剥離ライナー(11)とを含めて熱融着された融着面(19)が形成されている。また、剥離ライナー(11)と粘着シート(17)との接合面の一部、即ち、一端辺には、剥離ライナー(11)の剥離を容易にするための剥離用テープ(20)が挟み込まれている。

【0140】具体的には、剥離ライナー(11)はPEとPETとの積層フィルムにシリコン加工を施したものであり、粘着シート(17)はメッシュ状の不織布の片面にアクリル酸エステル系の粘着層を形成したものをを用いた。また、両者の大きさを12cm×18cmとした。これらの内部に挟み込まれる支持体(15)としては、9cm×15cmの不透過性フィルム(13)及び薬剤透過性シート(14)と、これらの内部に挟まれる8cm×14cmの薬剤層(12)とからなる。不透過性フィルム(13)はPEとPETとの積層フィルムであり、薬剤透過性シート(14)はPPをPEでコーティングした嵩高性不織布製であり、薬剤層(12)はステロイドを配合した消炎鎮痛軟膏剤を用いた。

【0141】これらを貼り合わせた貼付剤では、不透過性フィルム(13)と薬剤透過性シート(14)の端縁から5mm幅の挟持周縁(18)全周に剥離ライナー(11)と粘着シート(17)とを含めて熱融着が行われている。即ち、薬剤層(12)は、薬剤不透過性フィルム(13)と剥離ライナー(11)とで、密封された状態となっている。また、剥離ライナー(11)と粘着シート(17)との一部に幅7mmの上質クラフト紙にシリコン加工した剥離用テープ(20)が介在されている。

【0142】実施例6

図10は図9で示す貼付剤の製造工程の概略を示す工程図であり、図11のa図～f図は図10に示したa～fの各製造工程での貼付剤の様子を示す説明図である。図10及び図11に示す通り、帯状の不透過性フィルム(13)が不透過性フィルムドラム(21)から長手方向に搬送される。この不透過性フィルム(13)上に、スクリーン印刷手段(22)によって、薬剤層(12)を塗布量3.5gになるように塗布した(図11のa図参照)。

【0143】この場合の薬剤層(12)は後続の工程による

薬剤層(12)の押圧による広がりやを考慮して、8cm×14cmの大きさとした。薬剤層(12)の塗布間隔は、最終的な切断状態を考慮して薬剤層(12)の中心位置同士の間隔を12cmに取った。

【0144】薬剤層(12)を塗布した不透過性フィルム(13)は搬送される間に、薬剤透過性シートドラム(23)から長手方向に搬出される帯状の薬剤透過性シート(14)が塗布面に貼り合わし、更に、剥離ライナードラム(24)から長手方向に搬出される帯状の剥離ライナー(11)が塗布面側に貼り合わせた(図11のb図参照)。

【0145】後続の打ち抜き手段(ダイロール)(25)によって、薬剤層(12)が中心に位置するように、不透過性フィルム(13)と薬剤透過性シート(14)とを10cm×15.6cmの矩形状に打ち抜き、この打ち抜き形状以外の余分な不透過性フィルムと薬剤透過性シートとを剥離ライナー(11)上から除去した(図11のc図参照)。

【0146】この打ち抜きされた薬剤層(12)を保持した不透過性フィルム(13)と薬剤透過性シート(14)とが表面に残された状態の帯状の剥離ライナー(11)は、搬送方向に沿って粘着シートドラム(26)から搬出される帯状の粘着シート(17)を張り合わせた(図11のd図参照)。この際、帯状の粘着シート(17)の貼着面的一端辺には、剥離テープドラム(27)から搬出される剥離用テープ(20)が貼着されつつ剥離ライナー上に搬出される。

【0147】この張り合わせ物は、熱シール手段(28)によって、不透過性フィルム(13)と薬剤透過性シート(14)との端縁から5mm幅の挟持周縁(18)全周に剥離ライナー(11)と粘着シート(17)とを含めて熱融着を行った。熱融着された融着面(19)を図11のe図に示す。

【0148】この熱融着した張り合せ物を裁断手段(29)によって、互いの薬剤層(12)を薬剤不透過性フィルム(13)と薬剤透過性シート(14)とで挟んだ支持体(15)をほぼ中心に含むように小分け裁断して、図9に示す貼付剤を得た(図11のf図参照)。

【0149】

【実験例】

実験例1

実施例1で調製した貼付剤(以下、貼付剤Aという。)と比較例1で調製した貼付剤(貼付剤Bという。)について、使用の簡便性、皮膚に貼付した際の使用感、貼り心地及び貼付剤の取り外し易さを比較した。

【0150】実験は、男性5人にそれぞれの貼付剤を膝部に約6時間適用してもらい、表3に示す項目について回答させることにより行った。

【0151】

【表3】

評 価	+ 4	+ 3	+ 2	+ 1
適用時（簡便性）				
(1)剥離し易い	大変外し易い	やや外し易い	やや外し難い	大変外し難い
(2)貼付剤の貼り易さ	大変貼り易い	やや貼り易い	やや貼り難い	大変貼り難い
適用中（密着性・貼り心地）				
(3)移動しないか	大変ずれ難い	ややずれ難い	ややずれ易い	大変ずれ易い
(4)嵩張らないか	大変違和感無	やや違和感無	やや違和感有	大変違和感有
(5)よれないか	大変皺になり難い	やや皺になり難い	やや皺になり易い	大変皺になり易い
(6)密着しているか	大変フィットする	ややフィットする	ややフィットしない	大変フィットしない
適用後（簡便性）				
(7)貼付剤の取外し易さ	大変外し易い	やや外し易い	やや外し難い	大変外し難い

【0152】結果を表4に示す。

*【表4】

【0153】

*20

評価項目	被験者1	被験者2	被験者3	被験者4	被験者5	総 合 評 価	
	貼付剤 A B	貼付剤 A B	貼付剤 A B	貼付剤 A B	貼付剤 A B	貼 付 剤 A B	
(1)	3 2	3 3	4 3	3 2	3 2	3.2 (0.4)	2.4 (0.5)
(2)	2 2	3 1	3 1	4 1	3 1	3.0 (0.7)	1.2 (0.4)
(3)	2 1	3 1	4 1	4 1	3 2	3.2 (0.8)	1.2 (0.4)
(4)	2 2	3 1	2 1	3 1	2 2	2.4 (0.5)	1.4 (0.5)
(5)	2 2	3 1	2 1	3 1	3 1	2.6 (0.5)	1.2 (0.4)
(6)	2 2	3 1	2 2	3 1	2 1	2.4 (0.5)	1.4 (0.5)
(7)	3 ×	2 ×	3 ×	4 ×	3 2	3.0 (0.7)	×

【0154】評価は、4段階（+1、+2、+3、+4）の数値で示し、全結果を加算集計した。なお、表中、×とは貼付剤適用後6時間以内で外れてしまったことを意味する。

【0155】表から全ての項目について、貼付剤Aのほうが貼付剤Bより使用感が良好であることが明らかになった。

【0156】実験例2

実施例1で調製した貼付剤Aおよび比較例2で調製した貼付剤（以下、貼付剤Cという。）について、以下の実※

安定性試験条件

※験をおこなった。

【0157】（1）薬物の安定性

薬剤層の有効成分としてそれぞれ異なる成分a（消炎・鎮痛作用を有する軟膏）または成分b（末梢血液循環促進作用を有する軟膏）を有する貼付剤Aおよび貼付剤Cに関して、各薬物の保存安定性について調べた。

40 【0158】安定性試験条件を表5に、試験結果を表6及び7に示す。

【0159】

【表5】

設定条件	サンプル保存形態	保存期間（M. ヶ月）
40℃、75%RH	アルミ袋のまま保存	1 M. 2 M. 3 M

【0160】

50 【表6】

成分 a

サンプル	(a)条件下保存後の残存率(%)			
	初め	1 M	2 M	3 M
貼付剤 A	100	101.3	97.2	96.2
貼付剤 C	100	97.3	97.5	94.7

【0161】

【表7】

成分 b

サンプル	(a)条件下保存後の残存率(%)			
	初め	1 M	2 M	3 M
貼付剤 A	100	100.0	101.5	100.1
貼付剤 C	100	98.5	93.1	95.3

【0162】このことから、支持体層と薬剤層の間に不透過性フィルムのない場合は、薬剤層に含まれる薬物の保存安定性が確保できない（成分b）ことが示され、不透過性フィルムを有することにより、薬物の保存安定性が向上することが判明した。

成分 a の放出性

サンプル	保存 期間	成分 a の累積放出量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)				
		0.5 hr	1.0 hr	2.0 hr	3.0 hr	4.0 hr
貼付剤 A	初め	9.8	18.0	33.6	46.3	58.7
	1 M	10.6	16.3	30.7	43.7	55.5
	2 M	12.4	22.2	40.9	56.9	70.8
	3 M	8.5	16.3	30.7	43.7	54.8
貼付剤 C	初め	0.0	0.0	4.4	6.8	9.6
	1 M	0.0	5.2	9.4	13.1	16.9
	2 M	0.0	4.8	8.9	12.7	16.5
	3 M	0.0	4.0	7.7	10.7	13.7

(保存条件: 40℃, 75%RH)

【0167】貼付剤Aからの成分aの放出量は、貼付剤Cからの放出量に比べて約4倍高かった。

【0168】このことから、不透過性フィルムの存在により薬剤層中の薬物の放出量が増大し、本発明の貼付剤は閉鎖ドレッシング法効果(ODT効果)を奏することが示された。また、該貼付剤の保存による薬剤の放出量の低下は殆ど認められなかった。

【0169】(3) 物理的性質

貼付剤Aと貼付剤Cの物理的性質をみるため、各条件下での保存後の(i)外観試験、(ii)粘着力強度の測定の一項目について試験した。

【0170】(i) 外観試験

貼付剤A及び貼付剤Cを調製後、表5に示す条件下で保

* 【0163】(2) 薬物の放出性(利用率)

薬剤層(軟膏使用)の有効成分として成分aを用いて、貼付剤Aおよび貼付剤Cについて、貼付剤からの成分aの放出性について試験を行った(フランツ型の拡散セルを使用)。具体的には、これらの製剤の薬剤層(軟膏)からの成分aの放出量を高速液体クロマトグラフ法で測定し、試験開始後4時間後までの累積量($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)を算出した。

【0164】試験条件を以下に示す。

10 【0165】放出試験液 : 等張リン酸緩衝液(pH 7.4, Dulbecco's-PBS)

放出試験液量: 約50ml

試験液温度 : 37℃付近の一定温度

サンプリング液量: 0.5ml

放出制御膜 : フロリナートメンブランフィルター(TYPE: FA, 1.0 μm)

スター回転数 : 110r.p.m. 付近の一定速度

結果を表8に示す。

【0166】

20 【表8】

*

存して、外観の変化を観察した。薬剤として白色の軟膏を使用した。

40 【0171】調製時は、両者とも白色であったが、貼付剤Cはすでに1ヶ月保存時に貼付剤の粘着シート裏面が湿潤し、支持体部が微帯黄色に変化した。さらに保存期間が長くなるに従って、これらの状態が顕著になった。これに対し、貼付剤Aは3ヶ月後も調製時とほとんど変わらない外観を有していた。

【0172】(ii) 粘着力強度の測定

各条件下保存後、山上らの方法(薬学、44、

(3)、1984)に従って各貼付剤の粘着力の強度を測定した。尚、試験のブランクとして、軟膏を使用しない基剤のみで製剤を作製し、これを表5に示す条件下で

保存して、同一測定条件で試験して、粘着力が低下しないことを予め確認した。

【0173】その結果、貼付剤Aは重篤な粘着力の低下は認められなかったが、貼付剤Cに、粘着シートへの軟膏成分の浸潤による粘着力の低下が認められた。

【0174】実験例3

実施例2及び3で調製した貼付剤についても同様な実験を行った。その結果を実施例1、比較例2の貼付剤（貼付剤A、貼付剤C）の結果と併せて表9に示す。

【0175】

【表9】

試験項目 サンプル	主薬成分安定性		放出性 成分 a	物理的性質 外観
	成分 a	成分 b		
実施例 1 (貼付剤 A)	○	○	○	○
実施例 2	○	○	○	○
実施例 3	○	×	○	△
比較例 2 (貼付剤 C)	○	△	×	×

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明貼付剤の、伸縮性粘着シートの上に不透過性フィルム、薬剤層及び剥離ライナーを順次積層してなる構造部分を示す。

【図2】本発明貼付剤の、伸縮性粘着シートの上に不透過性フィルム、薬剤層、薬剤透過性シート及び剥離ライナーを順次積層してなる構造部分を示す。

【図3】本発明貼付剤の、伸縮性粘着シートの上に不透過性フィルム、薬剤透過性シート、薬剤層及び剥離ライナーを順次積層してなる構造部分を示す。

【図4】本発明貼付剤の、伸縮性粘着シートの上に不透過性フィルム、薬剤と多孔性材質とから構成される多孔質層及び剥離ライナーを順次積層してなる構造部分を示す。

【図5】シール部を設けてなる本発明の貼付剤（一態様）の断面図を示す。

【図6】連続的にシール部を設けてなる貼付剤を剥離ライナー側から見た図を示す。

【図7】不連続的にシール部を設けてなる貼付剤を剥離ライナー側から見た図を示す。

【図8】シール部を設けてなる本発明の貼付剤の一態様〔シール部を、薬剤層との間に一定の間隔（薬剤層不存在領域）を設けて、伸縮性粘着シート、剥離ライナー及び不透過性フィルム等とが重なりあう面積部分の内側周

辺縁を連続的に囲むように設けてなる貼付剤）を平面的に表す図である。

【図9】本発明の貼付剤の一実施例の構成を示す説明図であり、a図は分解状態を示す斜視図、b図は一部拡大された断面図である。

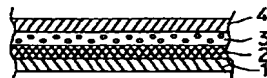
【図10】図9の貼付剤の製造工程の概略を示す工程図である。

【図11】図10に示した各製造工程での貼付剤の様子を示す説明図であり、a図～f図は図9の製造工程a～fでの各々の貼付剤の様子を示す。

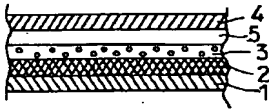
【符号の説明】

- (1) 伸縮性粘着シート
- (2) 不透過性フィルム
- (3) 薬剤層
- (4) 剥離ライナー
- (5) 薬剤透過性シート
- (6) 多孔質層
- (7) シール部
- (8) 伸縮性粘着シートと剥離ライナーとの重層領域
- (9) 伸縮性粘着シート、不透過性フィルム層（薬剤透過性シート又は多孔質層）、及び剥離ライナーの重層領域
- (10) シール部と薬剤層との間の薬剤層不存在領域
- (11) 剥離ライナー
- (12) 薬剤層
- (13) 不透過性フィルム
- (14) 薬剤透過性シート
- (15) 支持体
- (16) 粘着面
- (17) 粘着シート
- (18) 挟持周縁
- (19) 融着面
- (20) 剥離テープ
- (21) 不透過性フィルムドラム
- (22) スクリーン印刷手段
- (23) 薬剤透過性シートドラム
- (24) 剥離ライナードラム
- (25) 打ち抜き手段
- (26) 粘着シートドラム
- (27) 剥離テープドラム
- (28) 熱シール手段
- (29) 裁断手段

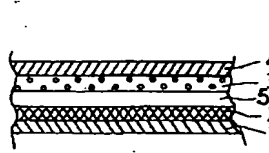
【図1】



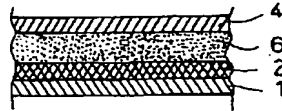
【図2】



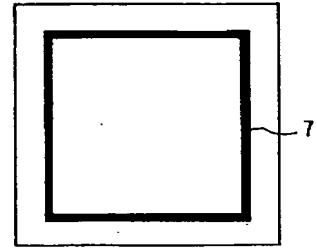
【図3】



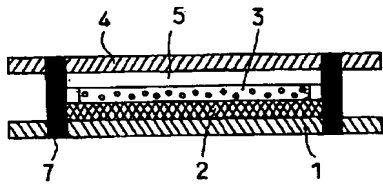
【図4】



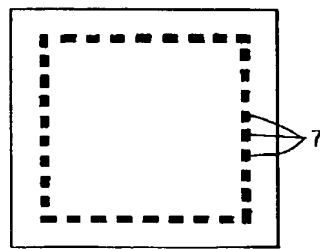
【図6】



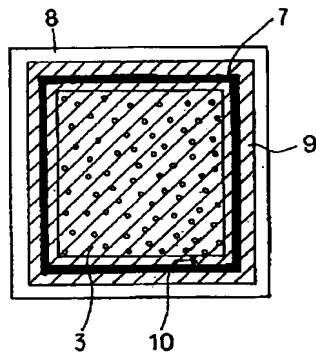
【図5】



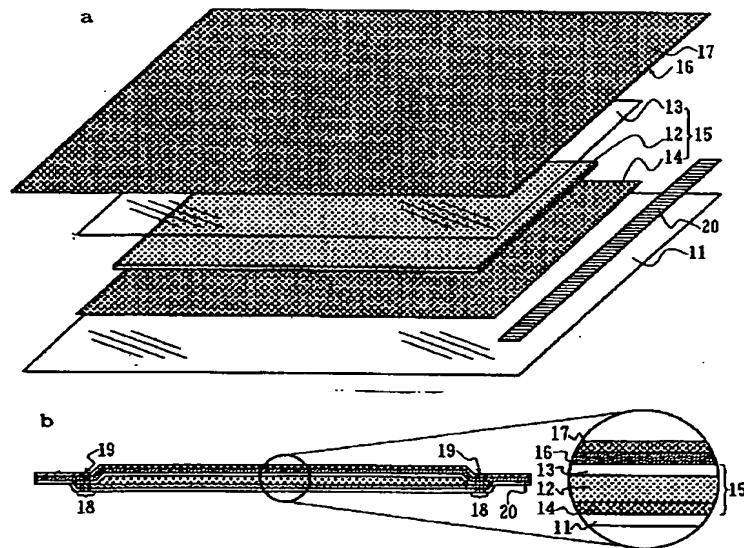
【図7】



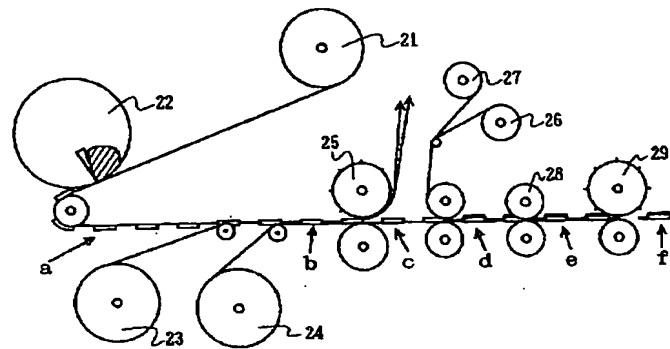
【図8】



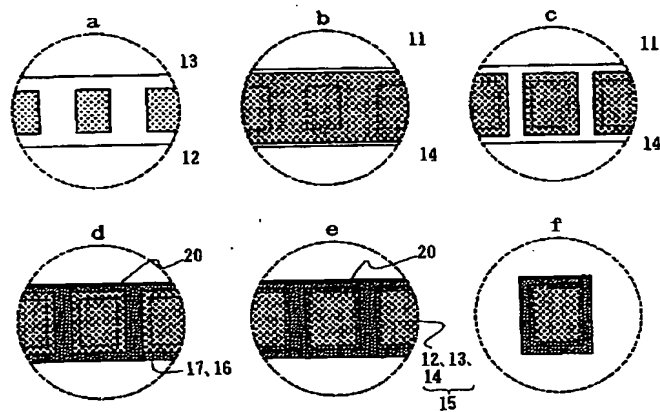
【図9】



【図10】



【図11】



フロントページの続き

(72)発明者 瀧口 邦雄
兵庫県神戸市垂水区川原1-2-10
(72)発明者 高木 幸一
兵庫県宝塚市逆瀬台1-11-1-310
(72)発明者 石黒 文子
富山県富山市水橋畠等173-3 大協薬品
工業株式会社内

(72)発明者 水本 壽己
富山県富山市水橋畠等173-3 大協薬品
工業株式会社内
(72)発明者 松平 昌浩
富山県富山市水橋畠等173-3 大協薬品
工業株式会社内
(72)発明者 石黒 淳一
富山県富山市水橋畠等173-3 大協薬品
工業株式会社内